



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 489/04, C07C 59/84, A61K 31/485</b>		<b>A1</b>	(11) Numér de publication internationale: <b>WO 95/04058</b>
			(43) Date de publication internationale: 9 février 1995 (09.02.95)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR94/00942</p> <p>(22) Date de dépôt international: 27 juillet 1994 (27.07.94)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 93/09329 29 juillet 1993 (29.07.93) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LES LABORATOIRES MERAM [FR/FR]; 4, boulevard Malesherbes, F-75008 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): LAURENT, Elisabeth [FR/FR]; 41, rue de Bercy, F-75012 Paris (FR). EL AH-MAD, Youssef [FR/FR]; 120, allée-Plein-Ciel, F-77350 Le Mée-sur-Seine (FR). FIEZ-VANDAL, Pierre-Yves [FR/FR]; 3ter, rue Charles-Meunier, F-77210 Avon (FR). OLLIVIER, Roland [FR/FR]; 31, rue Carnot, F-77300 Fontainebleau (FR).</p> <p>(74) Mandataires: GILLARD, Marie-Louise etc.; Cabinet Beau-de-Loménie, 158, rue de l'Université, F-75340 Paris Cédex 07 (FR).</p>			<p>(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>
<p>(54) Title: 2-(3-BENZOYLPHENYL)PROPIONIC ACID CODEINE SALT, PREPARATION METHOD THEREFOR AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAID SALT</p> <p>(54) Titre: SEL DE CODEINE DE L'ACIDE 2-(3-BENZOYLPHENYL)PROPIONIQUE, PROCEDE D'OBTENTION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LE CONTENANT</p> <p>(57) Abstract</p> <p>A 2-(3-benzoylphenyl)propionic acid codeine salt, a preparation method therefor and pharmaceutical compositions containing said salt for use in painkillers.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>La présente invention concerne le sel de codéine de l'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique, son procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques le contenant. Application: activité antalgique.</p>			

### UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	GB	Royaume-Uni	MR	Mauritanie
AU	Australie	GE	Géorgie	MW	Malawi
BB	Barbade	GN	Guinée	NE	Niger
BE	Belgique	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	HU	Hongrie	NO	Norvège
BG	Bulgarie	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IT	Italie	PL	Pologne
BR	Brésil	JP	Japon	PT	Portugal
BY	Bélarus	KE	Kenya	RO	Roumanie
CA	Canada	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CF	République centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SN	Sénégal
CN	Chine	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	LV	Lettonie	TG	Togo
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DE	Allemagne	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
DK	Danemark	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
FI	Finlande	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
FR	France			VN	Viet Nam
GA	Gabon				

**SEL DE CODEINE DE L'ACIDE 2-(3-BENZOYLPHENYL)PROPIONIQUE, PROCEDE D'OBTENTION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LE CONTENANT**

5 La présente invention concerne le sel de codéine de l'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique, son procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques le contenant.

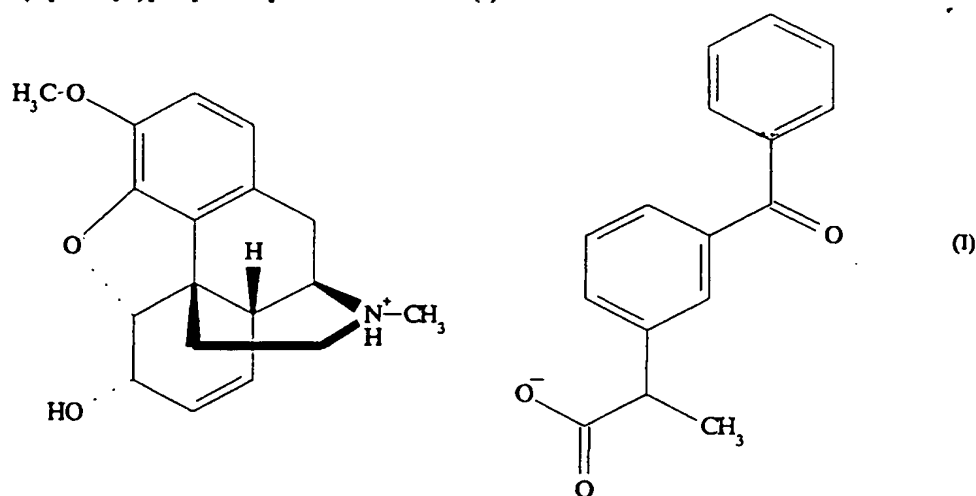
On a déjà proposé des compositions pharmaceutiques contenant un anti-inflammatoire non-stéroïdien (AINS) et deux antalgiques (ZA 89 03422), des  
10 compositions pharmaceutiques contenant un AINS et au moins un antihistaminique et/ou symptomimétique vasoconstricteur et/ou antitussif et/ou expectorant (WO-A-85 04589) ainsi que des comprimés bicouches analgésique/AINS (EP-A-0 220 805).

Les antiinflammatoires non stéroïdiens présentent cependant deux défauts  
15 majeurs :

- une mauvaise tolérance gastrique;
- une faible solubilité dans l'eau ne permettant pas une absorption rapide donc une efficacité immédiate.

On a maintenant trouvé que le sel de codéine de l'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique permet de s'affranchir de ces deux inconvénients.  
20

La présente invention concerne donc le sel de codéine de l'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique, de formule (I) :

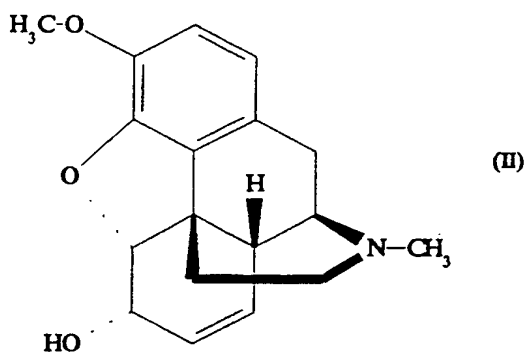


25 L'intérêt de la présente invention réside dans le fait que le sel, substance homogène de nature physique unique, réunit une composante analgésique

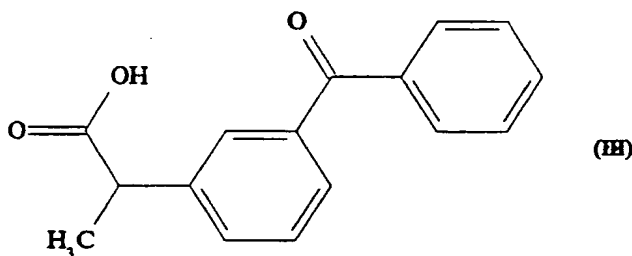
périphérique apportée par l'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique (Scand. J. Rheumatol. Suppl., 1976, 14, 33-44; Brain Res., 1990, 536, 201-206) et une composante analgésique centrale, apportée par la codéine (J. Pharmacol. Exp. Ther., 1980, 215, 3, 668-672; J. Pharmacol. Exp. Ther., 1963, 140, 155-161).

5 Selon un autre aspect, l'invention concerne un procédé de préparation du sel de codéine de l'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique.

Le composé de l'invention est préparé par addition de codéine base de formule (II) :



ou d'un de ses sels avec des acides inorganiques comme le phosphate ou des diacides organiques comme l'oxalate, le fumarate ou le maléate, à l'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique de formule (III) :



sous sa forme acide ou salifié par une amine organique, moins basique que la codéine, comme la triéthylamine, ou par un métal, préalablement dissouts dans un solvant organique. La réaction est réalisée à une température comprise entre 0 °C et la température d'ébullition du solvant choisi, de préférence à température ambiante.

20 Les solvants réactionnels peuvent être choisis parmi les alcools comprenant de 1 à 4 atomes de carbone, tels que par exemple le méthanol ou l'éthanol, les solvants chlorés, tels que le chlorure de méthylène ou le chloroforme, les éthers, de

préférence l'éther éthylique ou isopropylique, et les esters d'acide, tels que l'acétate d'éthyle ou d'isopropyle.

Lors de la réaction, le sel de codéine et celui de l'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique sont choisis de façon à ce que la combinaison de  
5 l'acide salifiant la codéine et la base associée à l'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique conduise à un composé parfaitement insoluble dans le milieu réactionnel, ou très volatil. Au minimum, on transforme la quantité équimoléculaire de codéine ou d'un de ses sels.

Le sel de l'invention est isolé soit après évaporation du solvant réactionnel,  
10 soit par cristallisation, et est caractérisé par des méthodes spectroscopiques usuelles (Infrarouge, RMN, spectre de masse), et par son analyse élémentaire.

L'invention a également pour objet la préparation et l'utilisation du sel de codéine de l'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique sous sa forme énantiomériquement pure (lévogyre ou dextrogyre).

15 Contrairement à l'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique, pratiquement insoluble dans l'eau, le sel se dissout rapidement dans une proportion de 1,47%.

En outre, la potentialisation de l'activité analgésique, observée avec le sel décrit dans l'invention, permet de diminuer les doses administrées en thérapeutique humaine et a donc une incidence favorable sur la survenue d'éventuels effets  
20 secondaires, en particulier sur les effets indésirables bien connus de la codéine (détresse respiratoire, nausée, vomissements et constipation).

Un autre aspect de l'invention concerne par conséquent les compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif le composé (I), seul ou en association avec un ou plusieurs véhicules pharmaceutiquement acceptables.

25 Les compositions selon l'invention peuvent être des compositions administrables par voie orale, sous-cutanée, locale, sublinguale, intramusculaire, rectale ou transdermique.

Les formes d'administration appropriées comprennent notamment les formes orales telles que les comprimés, les gélules, les capsules, les poudres, les  
30 granules et les suspensions ou solutions buvables, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire et les formes d'administration rectale.

Les dosages unitaires en principe actif des formes pharmaceutiques appropriées pour l'administration orale sont de 30 à 150 mg.

35 Les compositions pharmaceutiques de l'invention seront utilisées pour leurs propriétés antalgiques dans le traitement des douleurs modérées à sévères.

Les activités analgésiques périphérique et centrale du composé selon l'invention ont été vérifiées à l'aide du "Writhing Test" à la benzoquinone. Ce test permet d'évaluer les antalgiques à action périphérique et centrale. Une douleur péritonéale est provoquée par injection intrapéritonéale de phénylbenzoquinone à des souris. On recherche la diminution de syndrome douloureux caractérisé par une torsion abdominale (Writhing reflex). Les produits à essayer sont administrés par voie orale 20 min. avant l'injection de la phénylbenzoquinone. La dose efficace 90, DE<sub>90</sub>, est calculée en fonction du pourcentage de diminution du syndrome douloureux par rapport aux témoins. Le composé de l'invention a été évalué comparativement à l'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique, au phosphate de codéine et à l'association équimoléculaire acide 2-(3-benzoylphényl)propionique-phosphate de codéine. Les résultats sont rapportés dans le Tableau I suivant :

15

TABLEAU I

Produit	DE <sub>90</sub>
Phosphate de codéine	23,0 mg/kg
Acide 2-(3-benzoylphényl)propionique	6,7 mg/kg
Association	8,4 mg/kg
Sel	4,7 mg/kg

Comme le montre le Tableau I, le composé de l'invention est plus efficace que les deux constituants pris séparément, mais également plus actif que l'association équimoléculaire de phosphate de codéine et d'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique.

L'invention va être maintenant décrite plus en détail à l'aide de l'exemple suivant :

**Préparation du sel de codéine de l'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique**

A une solution d'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique (3g, 0,012 mole) dans 10 ml d'éthanol absolu, on ajoute sous agitation une solution de codéine base (3,53g, 0,012 mole) dans 20 ml d'éthanol absolu. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 10 heures à la température ambiante. La phase organique est évaporée sous vide. Le résidu est trituré dans 50 ml d'éther éthylique. Le solide blanc obtenu est essoré puis séché sous vide.

F = 98,7 °C

Le produit est caractérisé par ses spectres :

1. Spectre Infrarouge (KBr)

3336  $\text{cm}^{-1}$  (OH), 2932  $\text{cm}^{-1}$  (C-H), 1645  $\text{cm}^{-1}$  (C=O carboxylique), 1600  $\text{cm}^{-1}$  (C=O cétone), 1276  $\text{cm}^{-1}$  (C-O-C), 2179  $\text{cm}^{-1}$  (NH<sup>+</sup>)

- 5 Le sel est caractérisé par le déplacement des bandes C=O de l'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique ( C=O carboxylique 1695  $\text{cm}^{-1}$ , C=O cétone 1655  $\text{cm}^{-1}$ ).

2. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, référence TMS)

- 10 1,5 ppm (d, 3H); 1,8 ppm (m, 1H); 2,1 ppm (m, 1H); 2,5 ppm (m, 2H); 2,6 ppm (s, 3H); 2,7-3,2 ppm (m, 3H); 3,7 ppm (m, 2H); 3,8 ppm (s, 3H); 4,1 ppm (m, 1H); 4,8 ppm (d, 1H); 5,2 ppm (m, 1H); 5,6 ppm (m, 1H); 6,6 ppm (q, 2H); 7,2-8,0 ppm (m, 1H);

- 15 Le sel est identifié et caractérisé principalement par le déplacement du pic attribué aux protons du groupement N-CH<sub>3</sub> de la codéine (2,4 ppm pour NCH<sub>3</sub> → 2,6 ppm pour NCH<sub>3</sub><sup>+</sup>).

3. RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)

δ(ppm)	18,9	21,2	33,6	38,1	41,2	41,9	45,9
	46,9	56,1	58,7	65,9	90,6	113,3	119,6
	124,5	126,0	128,1	128,2	129,0	129,9	131,6
	132,2	134,1	137,4	142,5	143,2	146,3	178,5
	178,7	178,9	196,6				

- 20 Le sel est identifié et caractérisé par le déplacement du pic attribué au carbone du groupement N-CH<sub>3</sub> de la codéine (42,9 → 46,9 ppm).

4. Spectre de masse

Le spectre de masse obtenu après ionisation chimique par l'ammoniaque, présente un pic d'intensité relative de 40,5 % d'une masse molaire de 553 correspondant au poids moléculaire du sel.

5. Analyse élémentaire

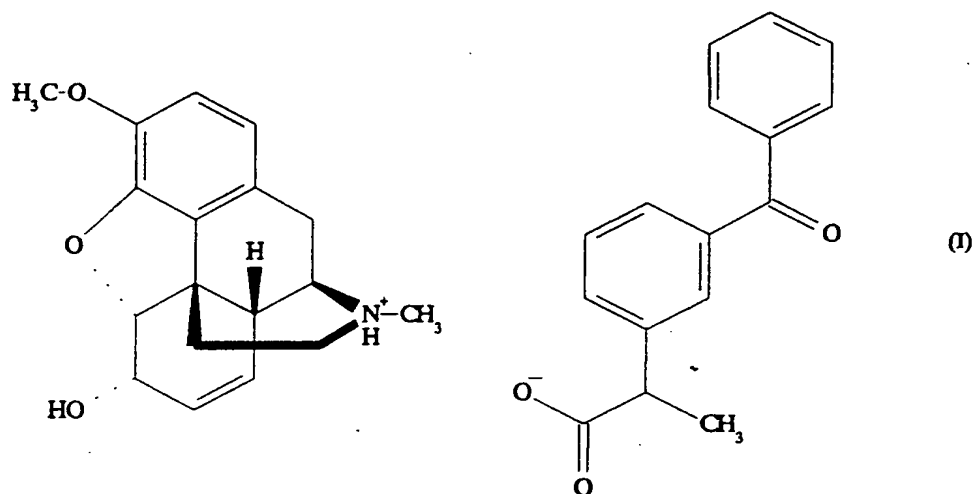
- 25 Les résultats de l'analyse élémentaire sont reportés dans le Tableau II suivant :

TABLEAU II

Eléments	Carbone	Hydrogène	Azote
Théorique	73,76 %	6,37 %	2,53%
Trouvé	73,69 %	6,40 %	2,50 %

## REVENDICATIONS

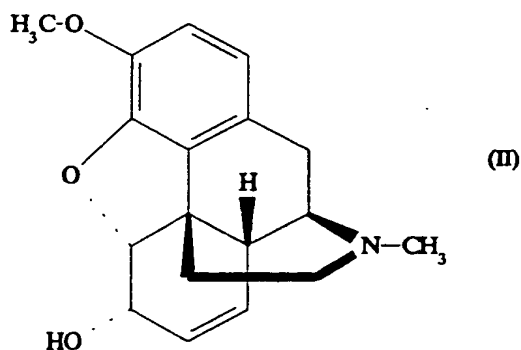
1. Le sel de codéine de l'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique, de formule :



5

2. Procédé de préparation du sel de codéine de l'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique, caractérisé en ce que l'on fait réagir la codéine base de formule (II) :

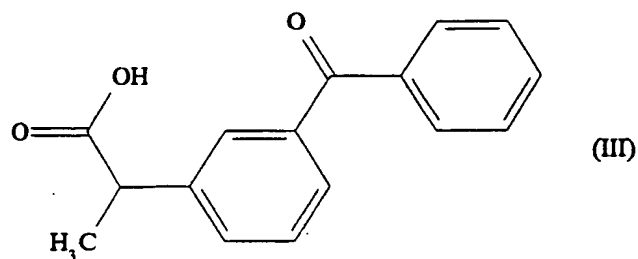
10



ou un de ses sels avec un acide inorganique ou un diacide organique,  
avec l'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique de formule (III) :

15





sous sa forme acide ou salifié par une amine organique, moins basique que la  
codéine, ou par un métal, préalablement dissouts dans un solvant organique,  
5 à une température comprise entre 0 °C et la température d'ébullition dudit solvant.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on transforme au  
minimum la quantité équimoléculaire de codéine ou d'un de ses sels.

10 4. Composition pharmaceutique contenant à titre de principe actif le sel de  
codéine de l'acide 2-(3-benzoylphényl)propionique en combinaison avec au  
moins un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

15 5. Composition pharmaceutique selon la revendication 4, ayant une activité  
antalgique.

20

25

30

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No  
PCT/FR 94/00942

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D489/04 C07C59/84 A61K31/485

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 20, 18 November 1991, Columbus, Ohio, US; abstract no. 214868f, page 460 ;	1,4,5
X	& ZA,A,8 903 422 (ADCOCK-INGRAM PHARMACEUTICALS LTD) 30 January 1991 cited in the application ---	1,4,5
X	WO,A,85 04589 (A.SUNHINE ET AL) 24 October 1985 cited in the application see claims 1,3,16 ---	1,4,5
X	EP,A,0 220 805 (EUROCELTIQUE SA) 6 May 1987 cited in the application see claims 1,2,4 ---	1,4,5
	--- -/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 October 1994

Date of mailing of the international search report

19. 10. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Henry, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 94/00942

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 472 501 (CIBA-GEIGY AG) 26 February 1992 see claims ---	1,4,5
A	FR,M,6 444 (RHÔNE-POULENC) 12 November 1968 *abstract* -----	1,4,5

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Patent Application No

PCT/FR 94/00942

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
ZA-A-8903422		NONE	
WO-A-8504589	24-10-85	US-A- 4552899	12-11-85
		AU-B- 589554	19-10-89
		AU-A- 4120085	01-11-85
		CA-A- 1258430	15-08-89
		DE-A- 3585495	09-04-92
		EP-A, B 0180597	14-05-86
		JP-T- 61501913	04-09-86
		US-A- 4749697	07-06-88
		US-A- 4839354	13-06-89
		US-A- 4749722	07-06-88
		US-A- 4749711	07-06-88
		US-A- 4749723	07-06-88
		US-A- 4749720	07-06-88
		US-A- 4749721	07-06-88
		US-A- 4783465	08-11-88
		US-A- 4920149	24-04-90
		US-A- 4840962	20-06-89
		US-A- 4871733	03-10-89
		US-A- 5025019	18-06-91
		US-A- 4619934	28-10-86
		US-A- 4738966	19-04-88
EP-A-0220805	06-05-87	AU-B- 584234	18-05-89
		AU-A- 6183086	05-03-87
		CA-A- 1272955	21-08-90
		JP-A- 62051625	06-03-87
		US-A- 4844907	04-07-89
EP-A-0472501	26-02-92	AU-B- 652951	15-09-94
		AU-A- 8268591	27-02-92
		HU-B- 209308	28-04-94
		JP-A- 4257587	11-09-92
		US-A- 5190947	02-03-93
FR-M-6444	12-11-68	NONE	

Internationale No  
PCT/FR 94/00942

page 1 de 2

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No

PCT/FR 94/00942

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 472 501 (CIBA-GEIGY AG) 26 Février 1992 voir revendications ----	1,4,5
A	FR,M,6 444 (RHÔNE-POULENC) 12 Novembre 1968 *résumé* -----	1,4,5

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux ... de familles de brevets

Internationale No

PCT/FR 94/00942

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
ZA-A-8903422		AUCUN	
WO-A-8504589	24-10-85	US-A- 4552899	12-11-85
		AU-B- 589554	19-10-89
		AU-A- 4120085	01-11-85
		CA-A- 1258430	15-08-89
		DE-A- 3585495	09-04-92
		EP-A, B 0180597	14-05-86
		JP-T- 61501913	04-09-86
		US-A- 4749697	07-06-88
		US-A- 4839354	13-06-89
		US-A- 4749722	07-06-88
		US-A- 4749711	07-06-88
		US-A- 4749723	07-06-88
		US-A- 4749720	07-06-88
		US-A- 4749721	07-06-88
		US-A- 4783465	08-11-88
		US-A- 4920149	24-04-90
		US-A- 4840962	20-06-89
		US-A- 4871733	03-10-89
		US-A- 5025019	18-06-91
		US-A- 4619934	28-10-86
		US-A- 4738966	19-04-88
EP-A-0220805	06-05-87	AU-B- 584234	18-05-89
		AU-A- 6183086	05-03-87
		CA-A- 1272955	21-08-90
		JP-A- 62051625	06-03-87
		US-A- 4844907	04-07-89
EP-A-0472501	26-02-92	AU-B- 652951	15-09-94
		AU-A- 8268591	27-02-92
		HU-B- 209308	28-04-94
		JP-A- 4257587	11-09-92
		US-A- 5190947	02-03-93
FR-M-6444	12-11-68	AUCUN	

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**